

Aus der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Berlin-Neukölln
(Dirigierende Ärztin: Prof. Dr. I. Boll)

Zum Problem
Hypersplenismus - splenogene Markhemmung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christine Roß
aus Berlin

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Berlin-Neukölln
(Dirigierende Ärztin: Prof. Dr. I. Boll)

Zum Problem

Hypersplenismus - splenogene Markhemmung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christine Roß

aus Berlin

Referent: Prof. Dr.med. Irene B o l l

Korreferent: Prof. Dr.med. E. Gerhards



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 20. September 1976

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	4
II. Material und Methode	13
III. Ergebnisse	18
Differentialverteilung der Erythro-, Granulopoese, ^G /E-Indices, Mitose- Indices, Thrombopoese	23
Karyologische Kurven	28
Übersichtsdarstellung der Ergebnisse	32
Korrelation mit klinischen Daten	35
Zusammenfassung der Ergebnisse	45
IV. Diskussion	49
V. Zusammenfassung	55
VI. Literaturverzeichnis	57

I. Einleitung

Die Bedeutung der Milz ist im Laufe der Zeit unterschiedlich beurteilt worden. Die Tatsache, daß der Mensch auch ohne Milz leben kann, veranlaßte früher einige Forscher, sie als Organ ohne Funktion anzusehen. Dagegen sprechen heute jedoch sowohl der anatomische Aufbau der Milz, als auch experimentelle und klinische Untersuchungsergebnisse über die Milz.

Allerdings stoßen Untersuchungen über Funktionen der Milz auf folgende Schwierigkeiten:

1. Die experimentellen Untersuchungsergebnisse an Tieren sind wegen der unterschiedlichen physiologischen Speicherfunktion nicht einfach auf den Menschen zu übertragen.
2. Folgeerscheinungen der Splenektomie bei Patienten, denen die Milz nach einem Unfall entfernt wurde, lassen nicht ohne weiteres Rückschlüsse auf die Funktion der Milz zu, da bei Unfällen meist auch andere Organe verletzt wurden.
3. Die Einflußnahme der Milz wird unter pathologischen Verhältnissen gegenüber normalen Bedingungen geändert. Es muß bei allen Überlegungen, die die Milz betreffen,

beachtet werden, ob es sich um eine gesunde oder eine kranke Milz handelt, wobei die Vergrößerung der Milz schon als funktionell pathologisch angesehen werden muß.

Bestimmte Veränderungen nach Splenektomie lassen auf einige Funktionen der Milz unter normalen Bedingungen schließen. Auch die Tatsache, daß bei zahlreichen Infektionskrankheiten die Größe der Milz zunimmt, läßt Rückschlüsse auf einige Funktionen der Milz zu.

Die Aufzweigung des arteriellen Gefäßsystems der Milz gibt dem Blut einmal die Möglichkeit, direkt Anschluß an das venöse System zu finden, sog. geschlossener Kreislauf, und zum anderen die Möglichkeit, in die Sinus der Pulpastränge der Milz zu kommen, sog. offener Kreislauf. Von hier gelangt das Blut in die Milzsinus durch 0,5 bis 3 μ große Stomata. Diese stellen einen sog. Milzfilter dar, da nur kleine bzw. gut verformbare Partikel sie passieren können, andere werden zurückgehalten (LENNERT und STUTTE)²⁶. Diese Filtrationsfunktion wurde durch Untersuchungen mit radioaktiv markierten und wärmealterierten Erythrozyten bestätigt (FISCHER¹⁷, DUESBERG und FISCHER¹⁴). Die rigiden Erythrozyten werden von der Milz schnell

aus dem Kreislauf extrahiert und sequestriert. Die Filtration zellulärer Elemente ist eindeutig eine der Milz inhärente Funktion, da sie nach Splenektomie von keinem anderen Organ übernommen wird.

Der Ausdruck Hypersplenismus wurde 1907 von CHAUFFARD¹⁰ geprägt und bezeichnete die Kombination partielles oder totales aplastisches Syndrom (also Pancytopenie), Splenomegalie und zellreiches Knochenmark. 1913 definierte EPPINGER¹⁵ die Hypersplenie als die gesteigerte erythroklastische Funktion der Milz bei hämolytischen Anämien. 1916 brachte FRANK¹⁸ den Begriff Hypersplenismus in Zusammenhang mit einer knochenmarkhemmenden Tätigkeit der Milz.

Heute versteht man klinisch unter Hypersplenismus folgendes (PÖTTGEN²⁷, DUESBERG¹³, FISCHER¹⁶, WEINREICH³³):

1. Als Hauptsymptom findet sich eine vergrößerte Milz. Neben der Vergrößerung der Milz kommt auch dem histologischen Aufbau der vergrößerten Milz eine wichtige Bedeutung zu. Je größer beim Milztumor die oben genannten Filtrationsräume sind, desto länger verweilen die Blutzellen dort in un-

physiologischem Milieu. Die alternden Erythrozyten werden zu Sphärozyten, die wegen ihrer Rigidität die Poren nicht mehr passieren können. Daraus folgt über die Sequestrierung der Abbau dieser Erythrozyten (FISCHER¹⁶).

2. Aufgrund des langen Verweilens in den Milzsinus und der vorzeitigen Alterung kommt es zur Erythrozytoklasie und zur peripheren Erythrozytopenie. Die periphere Zytopenie kann aber auch die Leukozyten und Thrombozyten betreffen, wobei eine oder mehrere Blutzellarten gleichzeitig betroffen sein können.
3. Als Folge des vermehrten Zellunterganges proliferiert das Knochenmark und wird zellreich.
4. Die Splenektomie zeigt beim Milztumor und bei Panzytopenie eine günstige Auswirkung auf das periphere Blutbild. Sie ist nicht mit nachteiligen Ausfallerscheinungen verbunden, so daß sie im Falle einer hypersplenischen Dysfunktion als echte therapeutische Maßnahme zur Verfügung steht (DUESBERG¹³, FRESEN¹⁹, WEINREICH³³). Untersuchungen an Felty-Syndrom Patienten (DESHAYES und HOUDENT¹²) haben allerdings gezeigt, daß bei einem Viertel dieser Patienten nach Splenektomie weiter-

hin eine Leukopenie besteht. Die Autoren (12) kommen daher zu der Meinung, daß die Splenektomie den hämolytischen Anämien und Thrombopenien vorbehalten bleiben muß.

VINCENT³² und Mitarbeiter haben die Kinetik der Neutrophilen von 17 Felty-Syndrom Patienten in vitro mit der Diisopropylfluorphosphat³²-P-Technik untersucht. Auch sie halten den Wert der Splenektomie für fraglich, da nur eine vorübergehende Besserung der kinetischen Parameter erzielt wird.

Kennzeichen des Hypersplenismus ist also die gesteigerte hämoklastische Funktion der Milz. Daß die Milz unter krankhaften Bedingungen in der Lage ist, vermehrt Erythrozyten zu sequestrieren und zu zerstören, ist durch Untersuchungen von HEIMPEL²² mit Cr⁵¹ markierten Erythrozyten bewiesen. Die gleichen Ergebnisse brachten die Untersuchungen von FISCHER^{14,17} mit radioaktiv markierten und wärmealterierten Erythrozyten.

Der Thrombozytenabbau in der Milz ist ebenfalls relativ gut untersucht (GEHRMANN^{20,21}, SCHULZ³⁰). Da die Milz unter normalen Bedingungen einen Speicher für die Thrombozyten bildet, kann sie unter den pathologischen Verhältnissen der Milzvergrößerung zur Falle werden.

Untersuchungen mit Cr^{51} markierten Thrombozyten (20,21) haben gezeigt, daß die Thrombopenie bei Hypersplenismus durch eine vermehrte Speicherung in der Milz hervorgerufen wird.

Das Verhalten der Granulopoese bei Hypersplenismus ist bisher experimentell wenig untersucht. SACCHETTI und BOCCACCIO²⁹ fanden bei Splenomegalie-Patienten einen erhöhten "marginal-pool" von Segmentkernigen in der Milz, was wie bei den Thrombozyten für eine vermehrte Speicherung spricht.

Die Vorstellung der splenogenen Markhemmung aufgrund einer vergrößerten Milz geht von der Grundhypothese aus, daß die Milz Stoffe produziert, die die Hämatopoese regulieren. Bereits 1916 sprach FRANK¹⁸, der die Milz als eine innersekretorische Drüse ansah, von einem hormonellen Einfluß der Milz auf das Knochenmark. DAMESHEK und ESTREN¹¹ (1950) nahmen ebenfalls an, daß die vergrößerte Milz auf humoralem Wege eine Depression des Knochenmarks bewirkt. HITTMAR²³ sprach vom sog. myelodepressivem Hypersplenismus, dessen Charakteristikum das mit reifungsgehemmten Zellen überfüllte Mark sei. Er nahm an, daß die nor-

malen, aus den letzten Embryonalmonaten in das post-natale Leben mitgenommenen Faktoren der Milz zur Steuerung der Myelopoese im Knochenmark über die Zellreifung, nicht über die Zellbildung wirken. V. ALBERT¹ und ZICKGRAF² untersuchten die hämatologischen Wirkungen verschiedener Extrakte aus "hypersplenischen" Milzen in Deckglas- und Flüssigkeitskulturen. Die Versuchsergebnisse zeigten vor allem eine Beeinflussung des granulozytären Systems, und zwar in Form einer Proliferationshemmung mit Reduzierung der Mitosehäufigkeit und in einer Reifungshemmung mit Zunahme der unreifen Vorstufen.

BOCK und FRENZEL⁴ leiteten in Tierversuchen Milzblut unter Umgehung der Leber in den großen Kreislauf. Als Folge fanden sich Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie, was sie als Nachweis für einen markhemmenden Stoff ansahen, der bei dieser Versuchsanordnung nicht in der Leber inaktiviert wird. Diese Befunde wurden teilweise von JOMBRES²⁴ bestätigt, bei dessen Versuchen mit Milzvenenunterbindung bei Kanninchen das Mark als Zeichen einer Ausschwemmungshemmung eine Vermehrung älterer Vorstufen zeigt.

BOLL und Mitarbeiter⁵ beurteilten die Kinetik des Knochenmarks von Patienten mit Milztumoren in der 3-Tage-Kultur und setzten die Ergebnisse mit ihren früher aufgestellten Normwerten (7,8) in Beziehung. Es zeigte sich eine vermehrte Erythropoese und in der Granulopoese eine Rechtsverschiebung mit 32 % Segmentkernigen, was dafür spricht, daß sich der "marginal pool" nicht oder nicht nur wie von SACCHETTI und BOCCACCIO²⁹ angenommen in der Milz, sondern auch im Knochenmark befindet. Kulturversuche von BOLL und BAUCKS³ zeigten in vitro zusätzlich eine Reifungsverzögerung und eine Regenerationshemmung, die sich in Form erniedrigter Mitoseindizes darstellte. Weitere Untersuchungen (SCHULZ³⁰) ergaben in Knochenmarkkulturen, denen Serum von Patienten mit Milztumoren zugesetzt war, eine deutliche Rechtsverschiebung der weißen Reihe und eine Reifungsverzögerung. Das Serum dieser Patienten brachte die Reifungshemmung sogar in fremden Knochenmark zuwege. Diese Untersuchungsergebnisse ließen speziell für die Granulopoese auf eine humorale splenogene Markhemmung schließen.

Bisher gelang es jedoch nicht, ein solches Milzhormon eindeutig zu beweisen. Tierversuche von RUHENSTROTH-BAUER²⁸ mit sehr unterschiedlichen Versuchsanordnungen (verschiedene Tiere, Milzextrakte, Fütterung mit

Milz, Bestrahlung der Milz, Entfernung der Milz)
führten nicht zur Darstellung eines Milzhormons.

Die meisten Autoren (25) nehmen deswegen an, daß es sich bei der Wirkung des Hypersplenismus auf das Knochenmark nur um den Mechanismus der Zellzerstörung in der Milz handelt, der über die Pancytopenie im peripheren Blutbild zu Knochenmarksveränderungen führt. Aber auch ihnen fehlen die eindeutigen Beweise. Insbesondere führt eine vermehrte Anforderung von Granulozyten nicht zu einer Rechtsverschiebung der Granulopoese im Knochenmark.

In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, ob das Knochenmark einer größeren Anzahl von Patienten mit Milztumoren die gleiche Differentialverteilung zeigt oder ob sich zwei Erscheinungsbilder erkennen lassen, nämlich die von BOLL und BAUCKS³ beschriebene splenogene Markhemmung mit entsprechenden Folgen im Knochenmark und das des Hypersplenismus, d.h. des Mechanismus der übermäßigen Zellzerstörung in der Milz und damit eine angeregte Hämatopoese im Knochenmark (Zellreichtum, erhöhte Mitoseindices, Linksverschiebung).

II. Material und Methode

Als Material standen Knochenmarkpunktate von sechs mit Glucocorticoiden behandelten und elf unbehandelten Patienten zur Verfügung.

Der Ausstrich des Punktionsmaterials erfolgte zwischen zwei planparallel verschobenen Objektträgern. Das dabei entstandene ovale Feld von Knochenmarkzellen wurde nach PAPPENHEIM gefärbt.

Von jedem Präparat wurden ca 3000 Zellen einschließlich der Mitosephasen in den lockeren Randgebieten der Ausstriche nach von BOLL⁶ angegebenen morphologischen Zellklassen differenziert.

Die Mitosephasen lassen sich nach BOLL in sechs Phasen unterteilen:

- | | |
|--------------------|---|
| 1. Prophase | : Die Kernmembran ist aufgelöst.
Die Nuclei sind nicht mehr vorhanden. Die aufgelockerten Chromosomen sind noch zu einem festen Spirem angeordnet. |
| 2. Frühe Metaphase | : Lockeres Spirem. Die Chromosomen sind über die ganze Zelle verteilt. |

3. Späte Metaphase : Die Chromosomen sind verdoppelt und in einer Ebene, der Äquatorialplatte oder dem Monaster angeordnet.
4. Anaphase : Die geteilten Chromosomen ordnen sich je zur Hälfte an den entgegengesetzten Polen der Kernspindel = Diaster oder lockeres Dispirem.
5. Telophase : Das Zellplasma ist mehr oder weniger eingeschnürt.
6. Rekonstruktionsphase: In den beiden Zellen liegen die Chromosomen in festem Spirem. Die Kernmembran ist noch nicht ausgebildet. Teilweise besteht zwischen den Tochterzellen noch eine Plasmabrücke.

Das Verhältnis der Granulopoese zur Erythropoese wird im G/E -Index ermittelt. Er liegt normal zwischen 2,5 und 3,5.

Die Mitoseindices, getrennt für Granulopoese und Erythropoese, geben das Verhältnis der Mitosen auf 1000 teilungsfähige Zellen, in Promille ausgedrückt wieder.

Der rote Mitoseindex (rMI) ist normal bei 14 - 15 %.

Der weiße Mitoseindex (wMI) ist normal bei 13 - 15 %.

Teilungsfähige und nicht teilungsfähige Zellen

Die in Klammern stehenden Zahlen spiegeln die Normalwerte in Prozent wieder.

Teilungsfähige Zellen der roten Reihe:

Proerythroblasten	(5 - 7)
basophile Erythroblasten	(15 - 18)
polychromatische Erythroblasten	(50 - 65)
oxyphile Erythroblasten	(3 - 15)
nicht teilungsfähig:	
reife Erythroblasten	(3 - 12)

Teilungsfähige Zellen der weißen Reihe:

Myeloblasten	(4)
Promyelozyten	(14)
neutrophile Myelozyten	(20)
basophile Myelozyten	(0,5)

eosinophile Myelozyten	(2)
Promonozyten	(0,5)
Metamyelozyten	(15)
nicht teilungsfähig sind:	
neutrophile stabkernige Granulozyten	(14)
neutrophile segmentkernige Granulozyten	(25)
basophile segmentkernige Granulozyten	(1)
eosinophile segmentkernige Granulozyten	(2)
Monozyten	(2)

Von Rechtsverschiebung spricht man (6) in der roten Reihe, wenn die Zahl der reifen Erythroblasten über 15 % ansteigt; in der weißen Reihe, wenn die Summe von neutrophilen stabkernigen, neutrophilen segmentkernigen, eosinophilen segmentkernigen, basophilen segmentkernigen Granulozyten und Monozyten mehr als 40 % beträgt.

Von Linksverschiebung (6) wird in der roten Reihe gesprochen, wenn die Summe von Proerythroblasten und basophilen Erythroblasten größer als 25 % ist; in der weißen Reihe, wenn Stabkernige und weitere Vorstufen auf Kosten der Segmentkernigen zunehmen.

Die karyologischen Kurven geben die prozentuale Verteilung der Mitosephasen, getrennt für Erythro- und Granulopoese, wieder.

Die Zelldichte des Knochenmarks wurde auf dem Ausstrich geschätzt.

Die Größe der Milz wurde teilweise durch den klinischen Tastbefund, teilweise durch Szintigramm bestimmt

III. Ergebnisse

In den nachfolgenden Tabellen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

TAB I : N = nicht verschoben
L = linksverschoben
R = rechtsverschoben
● = Glucocorticoid-behandelte Patienten
○ = unbehandelte Patienten

TAB II : PE = Proerythroblast
bE = basophiler Erythroblast
pE = polychromatischer Erythroblast
oE = oxyphiler Erythroblast
rE = reifer Erythroblast
rMI = roter Mitoseindex

TAB III : Mybl = Myeloblast
PMy = Promyelozyt
My = Myelozyt
EoM = eosinophiler Myelozyt
BaM = basophiler Myelozyt
PMo = Promonozyt
MM = Metamyelozyt
Stab = neutrophile stabkernige Granulozyten
Seg = neutrophile segmentkernige Granulozyten
EoS = eosinophile segmentkernige Granulozyten
BaS = basophile segmentkernige Granulozyten
Mo = Monozyt
wMI = weißer Mitoseindex

TAB IV : $G/E-I$ = Verhältnis von Granulopoese zu Erythropoese

rMI = roter Mitoseindex

wMI = weißer Mitoseindex

TAB V : Mebl = Megakaryoblasten

Mez = Megakaryozyten

Pat. Nr.	Einweisungs- diagnose	BLUTBILD			Milz- größe	Leber- größe	Medikamente	KNOCHENMARK					
		Erys Mill/ μ l	Leukos μ l	Throm/ μ l				Zell- dichte	Erythro- poese	Granulo- poese	rMI	wMI	G/E-I
1.	H.K.  M.Hodgkin chron.Hepatitis	2.77	1.900	54000	1800 g	3 QF	Lanacor ^R	reich	N	R	11,2	19,5	1,55
2.	W.H.  Lebercirrhose Diab.mellitus	4.00	9.100	49000	1250 g	normal	Lasix ^R Lanacor ^R Neurotrat ^R Aldactone 50 ^R	mittel	L	R	18,8	15,2	1,95
3.	Pf.G.  Fely-Syndrom Myasthenia gravis	3.86	2.400	110000	495 g	normal	Mestinon ^R Mytelase Mestinon ^R retard	mittel	N	R	31,0	55,0	2,98
4.	H.J.  chron.prog. Hepatitis mit beg.Cirrhose Diab.mellitus	3.40	2.000	122000	675 g	3 QF	Euglucon ^R Aldactone ^R Nitrolingual ^R	reich	R	R	31,2	41,9	1,54
5.	K.E.  hämorrhagische Diathese	2.81	2.300	2000	220 g	normal	Neo-Gynergen ^R	mittel	N	R	19,7	16,3	2,50
6.	B.F.  Idiopathische Thrombopenie	4.16	8.600	16000	200 g	normal	Ferrum-Klinge ^R	mittel	N	R	21,1	18,8	2,57
7.	S.I.  chron.Hepatitis beg.Cirrhose	3,08	2.100	110000	1300 g	handbreit	Lasix ^R Lanacor ^R Bisolvon ^R	mittel	L	R	16,1	18,8	1,71
8.	K.El.  dekomp.Herz- neuff. Diab.mellitus	5.54	20.700	6000	250 g	2 QF	Euglucon ^R Bisolvon ^R Aldactone 50 ^R	reich	L	R	16,0	22,7	2,15

TAB I Patienten-Übersicht

Pat. r.	Einweisungs- diagnose	BLUTBILD			Milz- größe	Leber- größe	Medikamente	KNOCHENMARK					
		Erys Milli/μl	Leukos μl	Throm/ μl				Zell- dichte	Erythro- poese	Granulo- poese	rMI	wMI	G/E-I
2. M.T. ○	hämorrhagische Diathese, chron. Pyelonephritis	3.53	2.100	39000	700 g	9 cm	Lasix ^R Novodigal ^R Kalinor-Brause ^R Tol ^R	reich	N	R	17,2	13,8	2,70
2. G.K. ○	genuiner Milztm	4.30	5.500	158000	200 g	2 QF	keine	reich	N	R	22,0	5,7	2,2
1. K.H. ○	Lebercirrhose	3.70	1.700	67000	550 g	1 QF	keine	reich	L	L	17,8	18,1	2,26
• S.G.	chron.aggr. Hepatitis	3.55	1.500	11000	3 QF	normal	Hepsan ^R Lanacor ^R Ultracorten ^R	reich	N	R	14,0	21,0	1,52
3. P.B. ●	Augenhinter- grundsblutung	4.33	4.600	125000	300 g	normal	Urbason ^R Cosaldon ^R Adrenoxyl ^R Ultracorten ^R	reich	L	R	14,5	12,9	2,01
• W.G.	chron. Hepatitis	3.68	3.700	70000	800 g	1 QF	Ultracorten ^R	mittel	R	R	9,6	11,0	3,20
• L.F.	Felty-Syndrom	2.74	600	129000	2500 g	normal	Lanacor ^R Binotal ^R Bisolvon ^R Ultracorten ^R Kobalt-Ferr ^R Iecit ^R	reich	L	L	13,1	24,4	1,25

TAB I

Patienten-Übersicht

at. nr.	Einweisungs- diagnose	BLUTBILD			Milz- größe	Leber- größe	Medikamente	KNOCHENMARK					
		Erys Mill/μl	Leukos μl	Throm/ μl				Zell- dichte	Erythro- poese	Granulo- poese	rMI	wMI	G/E-I
16. N.E.	hämorrhagische Diathese	1.82	3.000	1000	225 g	normal	Lasix ^R Valium ^R Cebion ^R Lanacor ^R Desferal ^R Dexascheron ^R	mittel	L	N	19,6	22,3	1,70
7. D.K.	chron. aggr. Hepatitis	4.13	3.400	75000	am RiBo	1-2 QF	Hepsan ^R Birutan ^R Laevoral ^R Ultracorten ^R	reich	N	R	17,0	7,0	1,08

TAB II Differentialverteilung der Erythropoese

Pat.-Nr.	PE	bE	pE	oE	rE	rMI in %
1. o	5,6	15,3	54,0	17,5	7,6	11,2
2. o	6,4	26,2	50,0	4,8	12,6	18,8
3. o	6,3	13,7	71,5	3,9	4,6	31,0
4. o	6,4	13,9	60,1	3,6	16,0	31,2
5. o	6,2	15,4	63,2	4,6	10,6	19,7
6. o	6,5	15,8	64,9	7,1	5,7	21,1
7. o	8,4	18,9	52,7	9,8	10,2	16,1
8. o	6,4	20,4	53,1	9,7	10,4	16,0
9. o	5,3	10,0	71,4	7,0	6,3	17,2
10. o	1,4	15,9	79,6	3,1	-	22,0
11. o	6,7	26,9	56,3	5,0	5,1	17,8
12. ●	4,5	16,5	60,1	15,8	3,1	14,0
13. ●	5,6	21,5	46,4	13,3	13,2	14,5
14. ●	3,9	12,5	65,8	1,2	16,6	9,6
15. ●	6,2	20,1	55,3	7,9	10,5	13,1
16. ●	6,4	28,8	53,5	6,0	5,3	19,6
17. ●	4,0	18,0	77,1	-	0,9	17,0

Bei den unbehandelten Patienten (o) mit Milztumor ist die Erythropoese in vier Fällen (Nr.2,7,8,11) links-, in einem Fall (Nr.4) rechtsverschoben und in sechs Fällen normal. Der rote Mitoseindex ist in zehn Fällen erhöht und in einem Fall (Nr. 1) erniedrigt.

Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten (●) ist die Erythropoese in drei Fällen (Nr.13,15,16) links-, in einem Fall (Nr.14) rechtsverschoben und in zwei Fällen normal. Der rote Mitoseindex ist in zwei Fällen (Nr.16,17) erhöht, in zwei Fällen (Nr.14,15) erniedrigt und in zwei Fällen normal.

TAB III Differentialverteilung der Granulopoese
(Sortiert nach Anzahl der Segmentkernigen)

Pat.- Nr.	Myb	PMY	My	EOm	BaM	PMo	MM	Stab	Seg	EOs	BaS	Mo	wMI in %
10.	0,2	2,7	15,3	2,5	-	0,6	2,2	12,7	54,5	2,0	-	6,7	5,7
6.	2,3	8,3	13,2	1,3	0,1	2,9	16,1	14,4	37,7	1,0	-	2,7	18,8
4.	1,8	8,4	20,5	3,1	0,2	4,4	15,0	9,0	35,1	2,2	-	0,3	41,9
2.	3,0	9,4	16,6	3,4	-	4,1	15,4	11,3	32,7	3,8	-	0,3	15,2
7.	2,2	13,3	16,6	0,4	0,2	3,0	15,4	13,0	32,2	0,2	0,1	3,4	18,8
9.	1,8	11,0	17,6	2,6	-	1,5	14,2	15,3	32,0	3,4	-	0,6	13,8
1.	2,9	10,3	18,1	2,3	-	3,6	16,3	12,3	31,9	1,6	-	0,7	19,5
5.	1,7	11,4	15,4	0,9	0,3	3,0	16,8	15,8	31,2	1,9	-	1,6	16,3
8.	1,8	13,8	15,1	3,2	0,2	2,0	15,1	13,8	29,2	2,3	-	3,5	22,7
3.	1,8	13,3	13,4	2,9	0,1	6,0	19,0	11,2	28,1	3,8	0,1	0,3	50,0
11.	1,5	17,8	18,9	2,9	0,4	2,6	17,4	10,4	20,7	4,8	-	2,6	18,1
14.	1,3	9,8	12,6	3,2	-	1,5	12,3	12,7	37,0	7,6	0,8	1,2	11,0
17.	1,3	6,0	22,2	0,5	-	-	7,1	22,0	32,8	2,6	-	5,5	7,0
12.	2,3	10,5	20,5	3,1	0,1	3,9	18,8	10,3	28,6	1,0	0,4	0,5	21,0
13.	2,9	7,7	19,1	3,4	-	6,3	13,5	16,0	27,7	2,6	-	0,8	12,9
16.	2,1	15,8	17,7	2,4	0,1	4,3	17,8	13,1	22,1	1,9	-	2,7	22,3
15.	2,1	12,3	29,1	2,9	0,9	2,2	16,0	15,9	14,4	3,2	-	1,0	24,4

Zu Tab. III: Differentialverteilung der Granulopoese

Die Granulopoese ist bei zehn unbehandelten Patienten (O) rechtsverschoben, einmal (Nr. 11) linksverschoben. Acht dieser Patienten haben einen erhöhten, zwei einen normalen (Nr. 2,9) und einer einen erniedrigten (Nr.10) weißen Mitoseindex.

Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten (●) ist die Granulopoese in vier Fällen rechts-, in einem Fall (Nr.15) linksverschoben und in einem Fall (Nr. 16) normal.

Der weiße Mitoseindex ist hier dreimal erhöht und dreimal erniedrigt (Nr.14,17,13).

Zu Tab. IV: G/E -Indices, rMI, wMI

Der G/E -Index ist bei den unbehandelten Patienten in vier Fällen normal (Nr.3,5,6,9), in den restlichen sieben Fällen erniedrigt (O).

Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten (●) findet sich nur ein normaler G/E -Index (Nr. 14), alle anderen sind erniedrigt.

Der rMI bei den unbehandelten Patienten ist zehnmal erhöht und einmal (Nr. 1) erniedrigt. Bei den Glucocorti-

coid-behandelten Patienten ist der rMI in zwei Fällen (Nr.16,17) erhöht, in zwei Fällen erniedrigt (Nr.14,15) und in zwei Fällen normal.

Der wMI ist bei den unbehandelten Patienten achtmal erhöht, zweimal (Nr. 2,9) normal und einmal (Nr.10) erniedrigt.

Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten ist der wMI in drei Fällen erhöht und in drei Fällen erniedrigt (Nr.13,14,17).

TAB. IV ^G/E-Indices, rMI, wMI

Pat.-Nr.		^G /E-I	rMI in %	wMI in %
1.	○	1,55	11,2	19,5
2.	○	1,95	18,8	15,2
3.	○	2,98	31,0	55,0
4.	○	1,54	31,2	41,9
5.	○	2,50	19,7	16,3
6.	○	2,57	21,1	18,8
7.	○	1,71	16,1	18,8
8.	○	2,15	16,0	22,7
9.	○	2,70	17,2	13,8
10.	○	2,20	22,0	5,7
11.	○	2,26	17,8	18,1
12.	●	1,52	14,0	21,0
13.	●	2,01	14,5	12,9
14.	●	3,20	9,6	11,0
15.	●	1,25	13,1	24,4
16.	●	1,70	19,6	22,3
17.	●	1,08	17,0	7,0

TAB V Differentialverteilung der Thrombopoese

Pat.-Nr.	Mehl	Mez	in %
1. ○	42,8	57,2	
2. ○	9,0	91,0	
3. ○	25,0	75,0	
4. ○	9,0	91,0	
5. ○	-	100,0	
6. ○	-	100,0	
7. ○	25,0	75,0	
8. ○	20,0	80,0	
9. ○	5,0	95,0	
10. ○	-	100,0	
11. ○	33,0	67,0	
12. ●	28,6	71,4	
13. ●	9,0	91,0	
14. ●	10,0	90,0	
15. ●	25,0	75,0	
16. ●	25,0	75,0	
17. ●	100,0	-	

Bei den unbehandelten Patienten ist die Thrombopoese in sieben Fällen rechtsverschoben, in zwei Fällen (Nr.1,11) linksverschoben und in zwei Fällen (Nr. 3,7) normal. (○)

Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten findet sich eine gleiche Verteilung von Rechts- und Linksverschiebung und normalen Fällen. (●)

Karyologische Kurven

In den Abbildungen Ia und Ib wurden folgende Abkürzungen für die Mitosephasen verwendet:

P = Prophase
fM = frühe Metaphase
sM = späte Metaphase
A = Anaphase
T = Telophase
R = Rekonstruktionsphase

Es gilt folgende Kennzeichnung:

Glucocorticoid-behandelte Patienten: -----

unbehandelte Patienten : _____

Abszisse : Mitosephasen

Ordinate : beobachtete Mitosen in Prozent

Abb. Ia Mitosephasenverteilung der Erythropoese

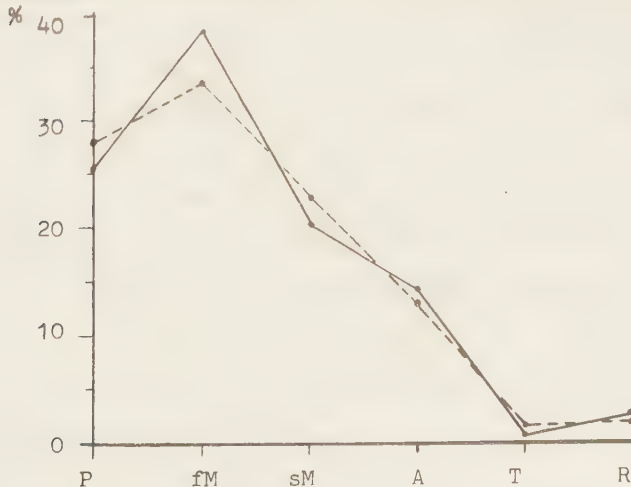
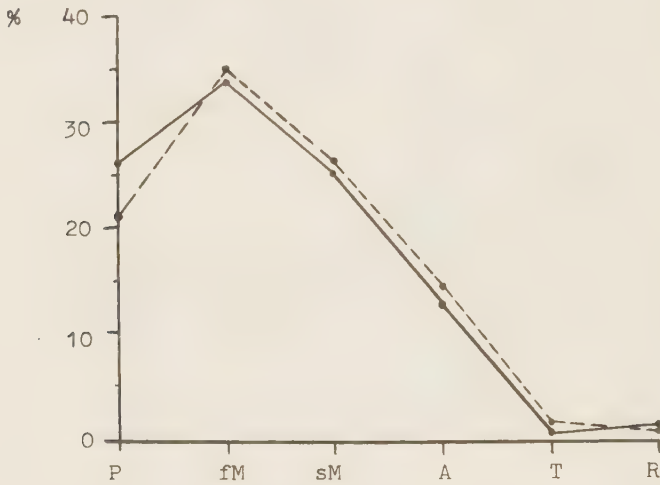


Abb. Ib

Mitosephasenverteilung der Granulopoese



Bei der Erythropoese wurden bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten insgesamt 57 Mitosen, bei den unbehandelten Patienten 123 Mitosen beobachtet (Abb. I a).

Den karyologischen Kurven der Granulopoese lagen 71 Mitosen der Glucocorticoid-behandelten Patienten und 171 Mitosen der unbehandelten Patienten zugrunde (Abb. I b).

Aus den Kurven ist zu ersehen, daß die Mitosephasenverteilung der Glucocorticoid-behandelten Patienten sich kaum von der der nicht behandelten Patienten unterscheidet. Die Verteilung der Mitosephasen kann in Erythropoese und Granulopoese als weitgehend normal angesprochen werden.

Bei dem Krankheitsgut war es notwendig die Knochenmarkpunktate mit klinischen Daten in Beziehung zu setzen. Hierdurch sollte versucht werden, eine Relation der unterschiedlichen Zählergebnisse mit den ohnehin uneinheitlichen Blutwerten und der Milzgröße herzustellen. Als klinische Parameter wurden verwendet:

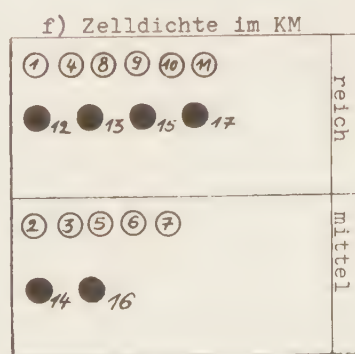
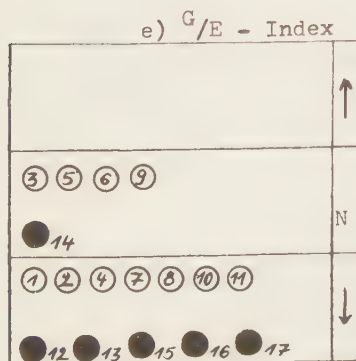
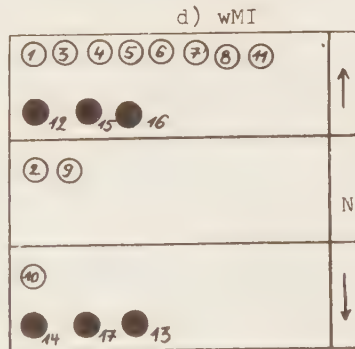
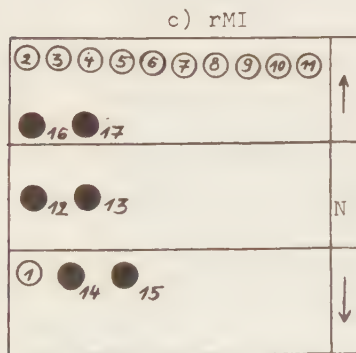
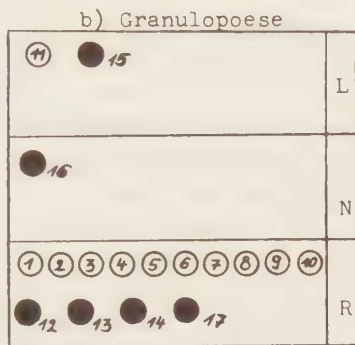
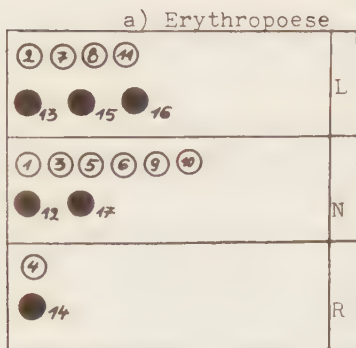
Erythro-, Leuko- und Thrombozytenzahl im peripheren Blutbild, Ausmaß des Milztumors und Ausmaß der Lebervergrößerung. Jede dieser klinischen Angaben wurde in Korrelation gebracht mit den Werten der Erythro- und Granulopoese, rMI, wMI, G/E -Index und Zelldichte im Knochenmark, wobei nach Glucocorticoid-behandelten und unbehandelten Patienten unterschieden wurde.

In den Abbildungen wurden folgende Zeichen und Abkürzungen verwendet:

BB Blutbild

KM	Knochenmark
L	linksverschoben
N	nicht verschoben = normal
R	rechtsverschoben
↑	erhöht
N	normal
↓	erniedrigt
●	Glucocorticoid-behandelte Patienten
○	unbehandelte Patienten
<	kleiner als (= -penie)
>	größer als (= normal bis -zytose)

Abb. II a - f Übersichtsdarstellung der Ergebnisse



Zu Abb. II Übersichtsdarstellung der Ergebnisse

- a. Bei den unbehandelten Patienten sind vier links-, einer rechtsverschoben und sechs Fälle normal in der Erythropoese.

Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten ist die Erythropoese dreimal links-, einmal rechtsverschoben und zweimal normal.

Es zeigen sich also kaum Unterschiede zwischen den Glucocorticoid-behandelten Patienten und den unbehandelten.

- b. Die Granulopoese ist bei den unbehandelten Patienten nur einmal linksverschoben, bei allen anderen rechtsverschoben.

Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten sind vier Fälle rechts-, ein Fall linksverschoben und ein Fall normal.

Auch hier finden sich keine gravierenden Unterschiede zwischen Glucocorticoid-behandelten und unbehandelten Patienten.

- c. Der Mitoseindex der Erythropoese (rMI) ist bei zehn unbehandelten Patienten erhöht und bei einem erniedrigt. Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten findet sich eine Drittelung in erhöhte, normale und erniedrigte Werte.

Hier zeigt sich keine Übereinstimmung zu den unbehandelten Patienten.

- d. Der Mitoseindex der Granulopoese (wMI) ist bei den unbehandelten Patienten in acht Fällen erhöht, in zwei Fällen normal und in einem erniedrigt.

Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten handelt es sich um eine gleichmäßige Aufteilung zwischen erhöhten und erniedrigten Werten. Auch hier zeigen sich größere Abweichungen zwischen Glucocorticoid-behandelten und unbehandelten Patienten.

- e. Der G/E -Index ist bei den unbehandelten Patienten viermal normal und siebenmal erniedrigt. Von den Glucocorticoid-behandelten Patienten hat nur einer einen normalen G/E -Index, alle anderen sind erniedrigt.

Die Glucocorticoid-behandelten Patienten haben also häufiger erniedrigte G/E -Indexwerte.

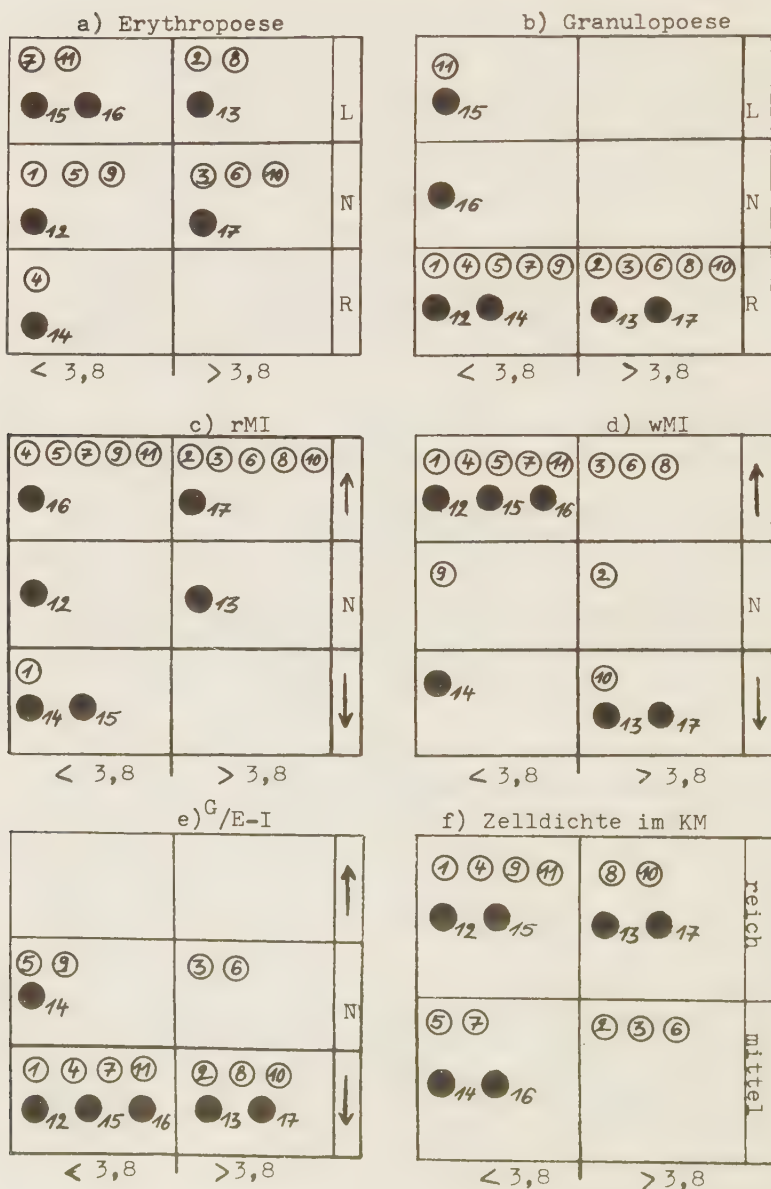
- f. Die Zelldichte im Knochenmark ist bei den unbehandelten Patienten fast gleichmäßig zwischen mittel und reich verteilt.

Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten haben $2/3$ einen reichen Zellgehalt und ein Drittel einen mittleren Zellgehalt im Knochenmark.

Im Vergleich zu den unbehandelten Patienten weisen die Glucocorticoid-behandelten Patienten also eher zellreiches Mark auf.

Abb. III a - f Korrelation mit der Erythrozytenzahl im BB

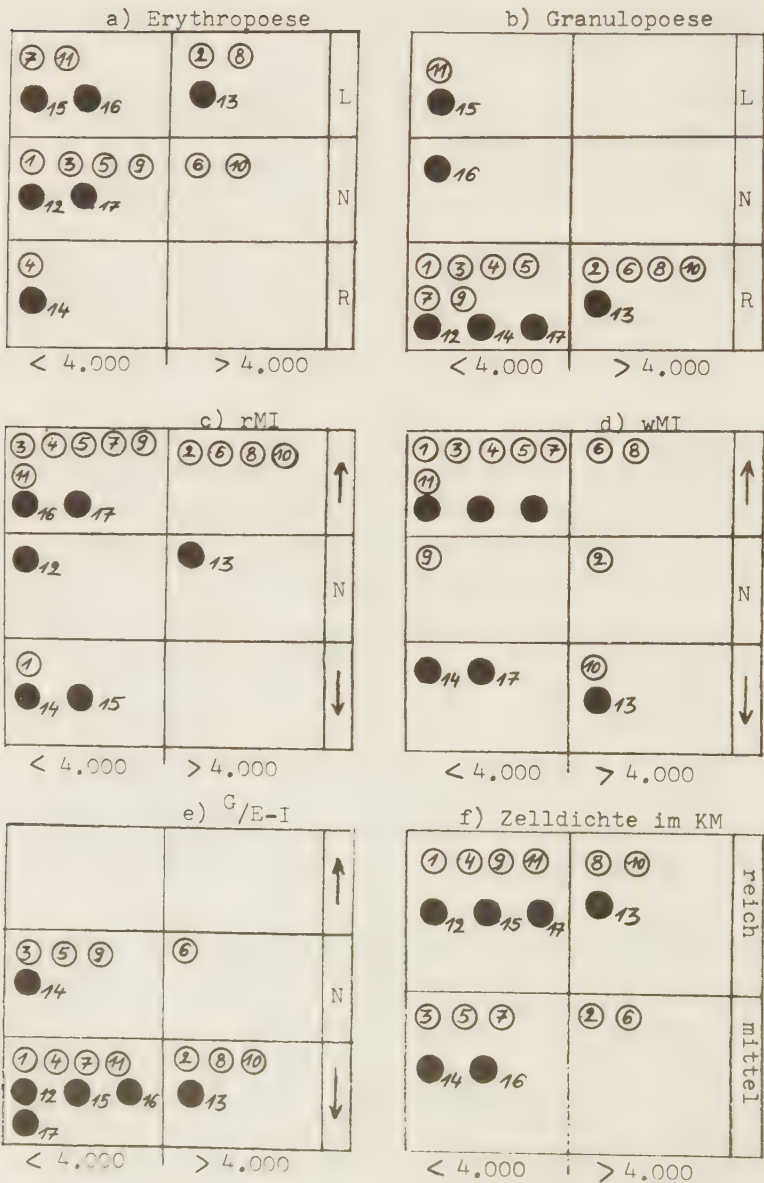
Abszisse: Erythrozyten in Mill/ μ l



Zu Abb. III Korrelation mit der Erythrozytenzahl im peripheren Blutbild

- a. Bei Patienten ohne Anämie findet sich eine normale bis linksverschobene Erythropoese, mit Anämie überwiegend normale, aber auch zu gleichen Teilen rechts- und linksverschobene Erythropoese.
- b. Die Granulopoese ist bei Patienten mit und ohne Anämie zu über 75 % rechtsverschoben, Ausnahmen bilden hier nur zwei der Glucocorticoid-behandelten Patienten und ein unbehandelter Patient.
- c. Ein erhöhter roter Mitoseindex zeigt sich bei Patienten mit und ohne Anämie; fast alle in der Erythropoese linksverschobenen Knochenmarkpunk-tate haben einen erhöhten rMI, Ausnahme zwei Glucocorticoid-behandelte Patienten.
- d. Der wMI ist vorwiegend erhöht, es finden sich aber auch normale bis verminderte Werte, mit und ohne Anämie.
- e. Der G/E -Index ist bei ca 70 % der anämischen und nicht anämischen Patienten erniedrigt. Die restlichen 30 % zeigen einen normalen G/E -Index, unabhängig davon, ob eine Anämie vorliegt oder nicht.
- f. Die Zelldichte im Knochenmark reicht bei Patienten mit und ohne Anämie von mittel bis reich.

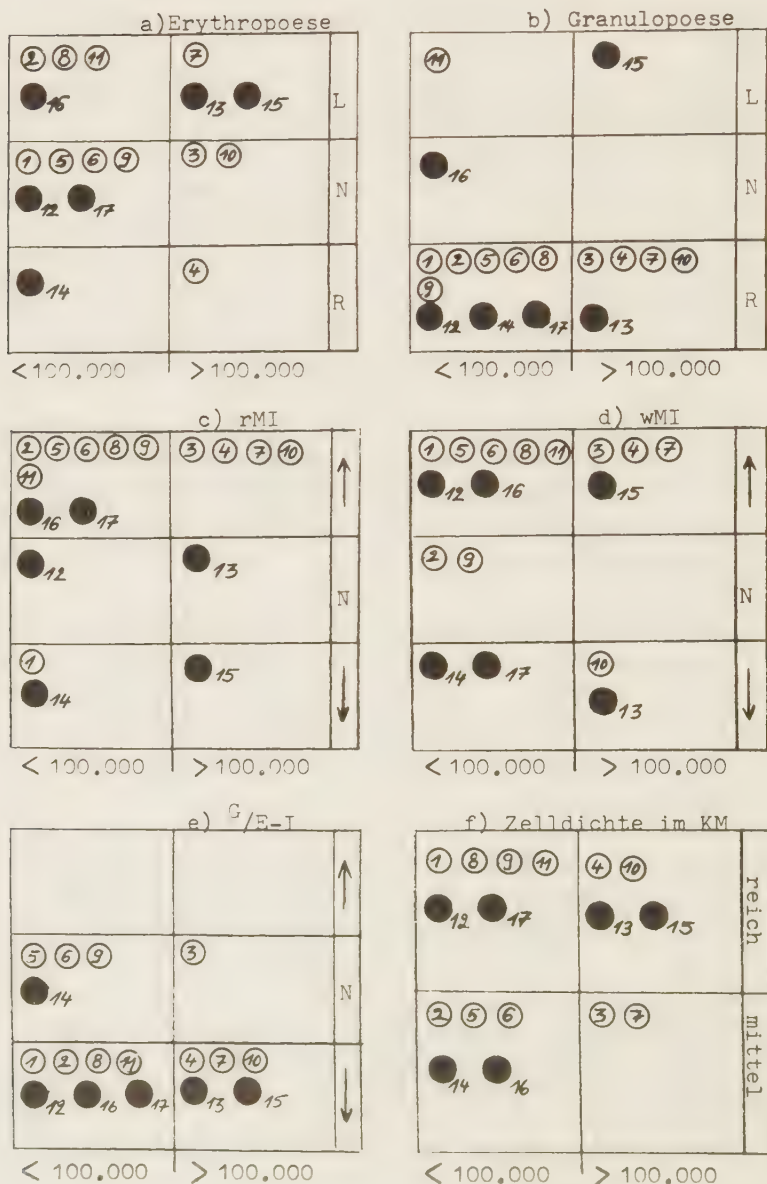
Abb. IV a - f Korrelation mit der Leukozytenzahl im BB
Abszisse: Leukozyten/ μ l



Zu Abb. IV Korrelation mit der Leukozytenzahl im BB

- a. Bei Patienten mit Leukopeniewerten findet sich überwiegend eine normale Erythropoese, aber auch rechtsverschobene Werte.
Bei Patienten mit normaler Leukozytenzahl finden sich normale und linksverschobene Erythropoese-werte.
- b. In der Granulopoese ist eine Rechtsverschiebung vorherrschend, sowohl bei erniedrigten als auch bei normalen Leukozytenwerten im BB:
- c. Der rMI ist bei Leukopenie und bei normalen Werten überwiegend erhöht. Ausnahmen bilden hier wieder hauptsächlich die Glucocorticoid-behandelten Patienten.
- d. Der wMI ist deutlich bei Leukopenie-Patienten erhöht. Bei normalen Leukozytenzahlen finden sich erhöhte, normale und verminderte Indices. Die verminderten wMI haben auch hier wieder überwiegend die Glucocorticoid-behandelten Patienten.
- e. Bei erniedrigten und normalen Leukozytenzahlen finden sich verminderte bis normale G/E -Indices, wobei die verminderten Werte im Vordergrund stehen.
- f. Die Zelldichte im KM ist bei normalen und leukopenischen Werten fast gleich verteilt.

Abb. V a - f Korrelation mit der Thrombozytenzahl im BB
Abszisse: Thrombozyten/ μ l

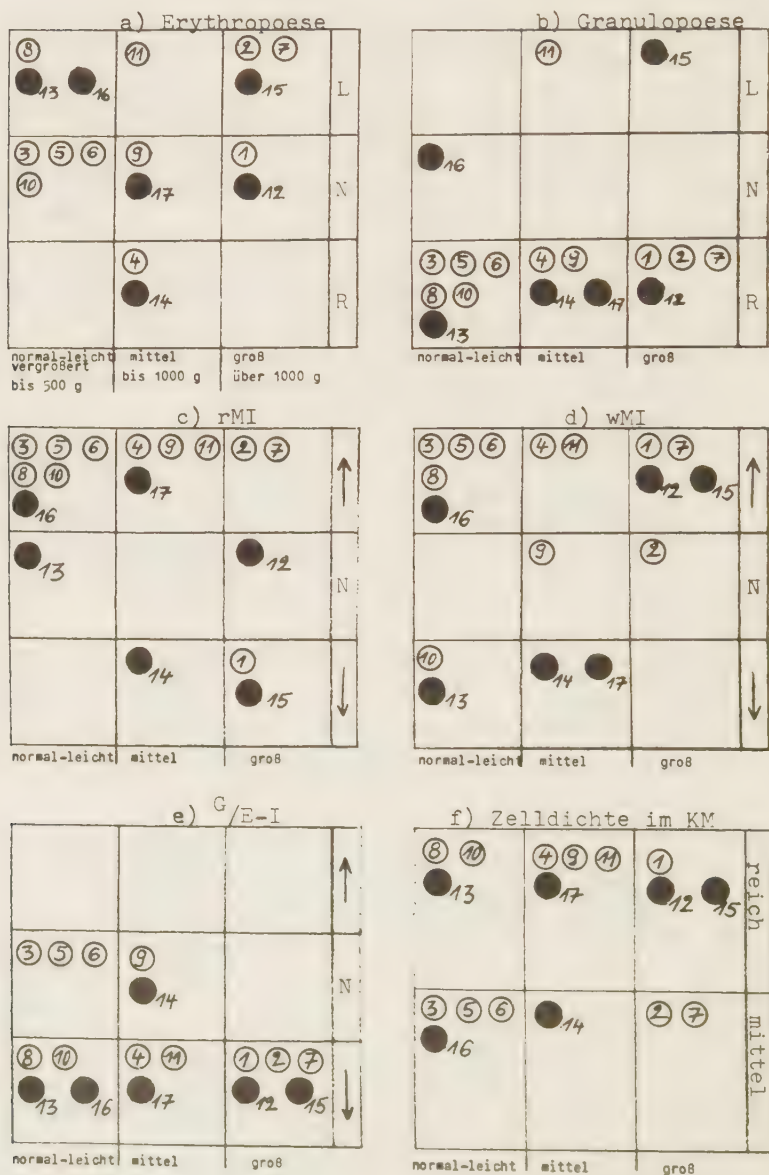


Zu Abb. V Korrelation mit der Thrombozytenzahl im
peripheren Blutbild

- a. Zwei Drittel der Patienten weisen eine Thrombopenie auf, die Eyrthropoese ist dabei fast zu gleichen Teilen normal und linksverschoben und in einem Fall rechtsverschoben.
- b. In der Granulopoese ist bei thrombopenischen Patienten die Rechtsverschiebung vorherrschend, ein Glucocorticoid-behandelter Patient zeigt normale, ein unbehandelter Patient eine linksverschobene Granulopoese.
- c. Der rMI bei fast allen unbehandelten thrombopenischen Patienten ist erhöht, normale oder verminderte Werte zeigen zwei Glucocorticoid-behandelte Patienten und ein unbehandelter Patient.
- d. Der wMI verhält sich ähnlich dem rMI.
- e. Der G/E -Index ist normal bis überwiegend erniedrigt, unabhängig von der Thrombozytenzahl im BB.
- f. Bei Thrombopenie-Patienten ist das Mark sowohl zellreich als auch von mittlerer Zelldichte.

Abb. IV a - f Korrelation mit der Größe der Milz

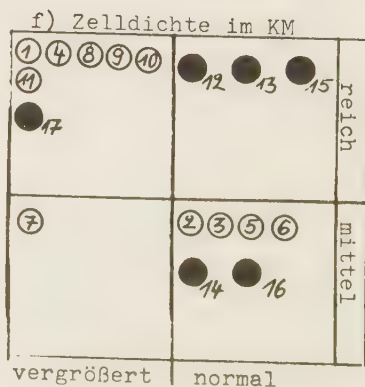
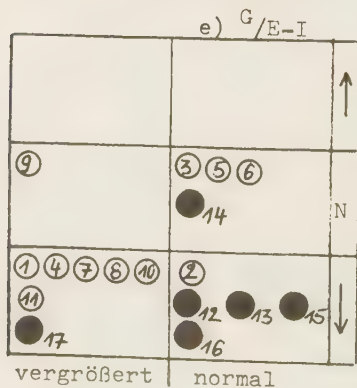
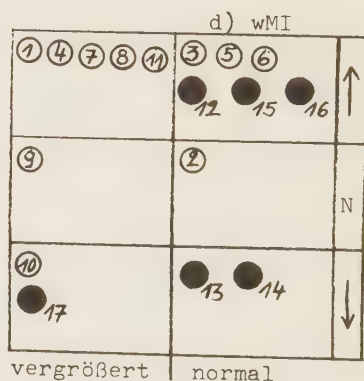
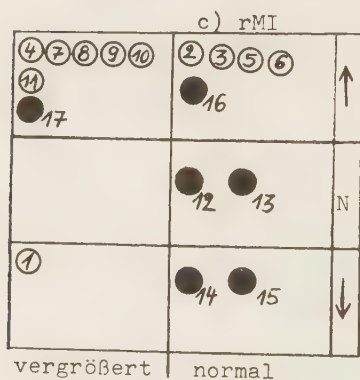
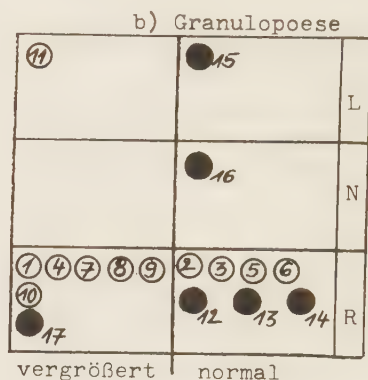
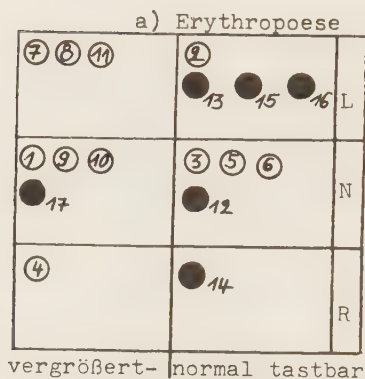
Abszisse: Milzgröße



Zu Abb. VI Korrelation mit der Größe der Milz

- a. Die Erythropoese zeigt bei allen Stadien der Milzvergrößerung sowohl linksverschobene als auch normale Werte, rechtsverschoben sind aber nur zwei Fälle bei mittlerer Milzvergrößerung.
- b. In der Granulopoese überwiegt die Rechtsverschiebung in allen Stadien der Milzvergrößerung.
- c. Der rMI ist in allen drei Gruppen der Milzvergrößerung überwiegend erhöht, besonders deutlich in der Gruppe der leicht vergrößerten Milzen.
- d. Analog verhält sich der wMI.
- e. Der erniedrigte G/E -Index ist auf alle Stufen der Milzvergrößerung gleichmäßig verteilt. Normale Werte finden sich nur bei leichter bzw. mittlerer Vergrößerung der Milz.
- f. Die Zelldichte im Knochenmark zeigt wieder eine gleichmäßige Verteilung.

Abb. VII a - f Korrelation mit dem Lebertastbefund
Abszisse: Lebervergrößerung



Zu Abb. VII : Korrelation mit dem Lebertastbefund

- a. Bei Patienten mit und ohne Lebervergrößerung findet sich linksverschobene, normale und in zwei Fällen auch rechtsverschobene Erythropoese.
- b. Die Granulopoese ist bei Patienten mit vergrößerter Leber bis auf einen Fall immer rechtsverschoben. Die normalen und linksverschobenen Granulopoesewerte bei normaler Lebergröße weisen zwei der Glucocorticoid-behandelten Patienten auf.
- c. Der rMI ist bei normaler und vergrößerter Leber überwiegend erhöht. Ausnahmen bilden hier wieder die Glucocorticoid-behandelten Patienten und ein unbehandelter Patient.
- d. Der wMI verhält sich ähnlich dem rMI.
- e. Der G/E -Index ist fast immer erniedrigt, unabhängig vom Tastbefund der Leber. Die normalen G/E -Indexwerte finden sich hauptsächlich bei normalem Tastbefund der Leber.
- f. Patienten mit vergrößerter Leber weisen hauptsächlich zellreiches Mark auf, während bei normaler Lebergröße meist eine mittlere Zelldichte zu verzeichnen ist. Das Bild ist aber nicht einheitlich.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Erythropoese zeigte sich bei den elf Patienten mit Milzvergrößerung bis 1800 g und ohne Glucocorticoidbehandlung keine einheitliche Tendenz: Vier Fälle waren links-, ein Fall war rechtsverschoben und sechs Fälle hatten eine normale Erythroblastenverteilung im Knochenmark. Auch die Korrelation mit Blutbild-Daten führte zu keinem eindeutigen Ergebnis. Auffällig war hier nur das Zusammentreffen von linksverschobener Erythropoese, von erhöhten roten Mitoseindices und von normalen Erythrozyten- und Leukozytenwerten im peripheren Blutbild (Abb. III und IV). Das Ausmaß der Leber- und das der Milzvergrößerung hatten keinen Einfluß auf die Differentialverteilung der Erythropoese in eine bestimmte Richtung. Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten fand sich nur in einem Fall eine rechtsverschobene, in drei Fällen eine linksverschobene und in zwei Fällen eine normale Erythropoese. Eine positive Korrelation mit klinischen Parametern war nicht festzustellen.

Der Erythroblasten-Mitoseindex war bei unbehandelten

Patienten mit Milztumor meistens erhöht, unabhängig von klinischen Parametern. Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten zeigt der rote Mitoseindex eine gleichmäßige Verteilung von vergrößert bis vermindert. Nach den karyologischen Kurven (Abb. I a) war die Mitosephasenverteilung normal.

Bei der Granulopoese stand die Rechtsverschiebung deutlich im Vordergrund, sowohl bei unbehandelten als auch bei Glucocorticoid-behandelten Patienten: Bei ca 90 % der unbehandelten Fälle und bei ca 60 % der Glucocorticoid-behandelten Patienten war die Granulopoese rechtsverschoben. Jeweils 50 % der Glucocorticoid-behandelten und der unbehandelten Patienten mit rechtsverschobener Granulopoese bieten eine Thrombopenie, sonst war die Rechtsverschiebung unabhängig von klinischen Daten. Bei unbehandelten Leukopenie-Patienten ging die Rechtsverschiebung fast immer mit erhöhtem weißen Mitoseindex einher, erniedrigt war er nur bei Glucocorticoid-behandelten Patienten. Gleichzeitig war die Erythropoese überwiegend normal. Auffällig war an allen Abbildungen das Zusammentreffen von rechtsverschobener Granulopoese, erhöhtem weißen Mitoseindex und Zellreichtum

im Knochenmark.

Der weiße Mitoseindex war bei den unbehandelten Patienten in der Mehrzahl erhöht und unabhängig von klinischen Daten. Bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten ergab sich eine gleichmäßige Aufteilung zwischen erhöhten und erniedrigten Werten, wobei die erhöhten weißen Mitoseindices besonders bei Patienten mit starker Milzvergrößerung, Anämie, Leukopenie und normal großer Leber zu finden waren. Die karyologischen Kurven (Abb. I b) gaben auch hier keinen Anhalt für eine Verzögerung im Mitoseablauf.

Der G/E -Index zeigte bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten mit Milztumor eine deutlichere Tendenz zu verminderten Werten als bei den unbehandelten Patienten, jedoch waren die erniedrigten G/E -Indexwerte bei allen Patienten unabhängig vom klinischen Befund. Bei keinem Patienten aus beiden Gruppen wurde ein erhöhter G/E -Index festgestellt.

Die Angaben über die Zelldichte im Knochenmark wiesen mit den klinischen Daten so wenig Korrelation auf, daß sie zur Auswertung nicht herangezogen

werden konnten. Bemerkenswert war nur, daß keiner der Patienten aus beiden Gruppen ein zellarmes Knochenmark zeigte.

IV. Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Knochenmarkpunktate von 16 Patienten mit vergrößerter Milz nach von BOLL⁶ angegebenen morphologischen Zellklassen und Mitosen differenziert. Sechs dieser Patienten wurden zum Punktionstermin mit Glucocorticoiden behandelt. Alle Patienten wiesen eine Zellverminderung in mindestens einer Reihe im peripheren Blutbild auf. Das Knochenmark war bei allen von mittlerem oder reichem Zellgehalt.

Bei der Differentialzählung fand sich im Knochenmark eine vermehrte Erythropoese, die sich in einer G/E-Indexverminderung (mittlerer G/E -Index 2,04) niederschlug bei gleichzeitiger Erhöhung des roten Mitoseindex. Die von BOLL und BAUCKS^{3,5} angegebene Linksverschiebung in der Erythropoese konnte nur in sieben Fällen (Nr. 3, 7, 8, 11, 13, 15, 16), davon drei Glucocorticoid-behandelte Patienten, bestätigt werden, daneben waren aber auch rechtsverschobene und normale Werte vertreten. Bei den sieben Fällen linksverschobener Erythropoese war in drei Fällen keine Anämie, in vier Fällen eine Anämie vorhanden.

Vier dieser Patienten zeigten eine Leukopenie, vier eine Thrombopenie. Die Milz war in diesen sieben Fällen leicht, mittel oder stark vergrößert.

Die mit Glucocorticoiden behandelten Patienten zeigten gegenüber den unbehandelten Patienten, deren rote Mitoseindices meist erhöht waren, normale oder verminderte Mitosen entsprechend der Regenerationsverminderung, die durch die Glucocorticoide am menschlichen Knochenmark in vitro erzeugt wird (34).

Mit Linksverschiebung der Erythropoese und erhöhtem roten Mitoseindex war in fünf Fällen die Proliferation der Erythropoese gesteigert. Diese zeigten öfter Anämie, Leukopenie und Thrombopenie und wiesen alle Stadien der Milzvergrößerung auf.

Die Granulopoese war deutlich rechtsverschoben mit maximal 54,5 % Segmentkernigen. Vier der sechs Glucocorticoid-behandelten Patienten zeigten diese Rechtsverschiebung ebenfalls. Da Glucocorticoide die Granulozytenausschüttung aus dem Knochenmark bewirken, war die Rechtsverschiebung bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten immer noch relativ oft vorhanden. Diese Rechtsverschiebung war bereits von BOLL und Mitarbeitern^{3,5} im Knochenmark von

Patienten mit Milztumor beschrieben. Die von V. ALBERT und ZICKGRAF^{1,2} und BAUCKS³ angeführte Reduzierung des weißen Mitoseindex konnte bei den unbehandelten Patienten nur vereinzelt bestätigt werden. Es zeigte sich sogar oft eine Erhöhung des weißen Mitoseindex mit einem Höchstwert von 50 %. Die mit Glucocorticoiden behandelten Patienten ohne Rechtsverschiebung wiesen erhöhte, die mit Rechtsverschiebung erniedrigte weiße Mitoseindices auf. Letzteres würde der Regenerationsverminderung entsprechen, wie sie WEISSENFELS^{3,4} durch Glucocorticoide in vitro erzielte.

Ein erhöhter weißer Mitoseindex und eine rechtsverschobene Granulopoese fanden sich bei sieben von elf unbehandelten Patienten (Nr. 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Gleichzeitig trat in der überwiegenden Zahl der Fälle mit rechtsverschobener Granulopoese und erhöhtem weißen Mitoseindex ein zellreiches Knochenmark auf. Fünf dieser Patienten hatten eine Leukopenie, vier eine Anämie, Thrombopenie und Lebervergrößerung. Die Milzvergrößerung bei diesen Patienten war meistens leicht.

Zu der von einigen Autoren^{1,2,3} angegebenen Rei-

fungshemmung konnte in dieser Arbeit nicht Stellung genommen werden, da keine Kulturversuche gemacht wurden, wenn man nicht die Rechtsverschiebung als ihren Ausdruck ansehen will.

Daß die Behandlung mit Glucocorticoiden einen Einfluß auf die klinischen Untersuchungsergebnisse (Blutbild, Knochenmark, Leber- und Milzgröße) in Richtung Normalisierung hat, war aufgrund unserer Befunde nicht zu ersehen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, daß bei Patienten mit Milztumor bei Pancytopenie die Granulopoese vorrangig beeinflußt wird, was auch von V. ALBERT und ZICKGRAF^{1,2} und BOLL⁵ beobachtet wurde. Im Gegensatz zu den ersten Autoren, die eine Zunahme der unreifen Vorstufen fanden, zeigt sich in dieser Zusammenstellung eine deutliche Rechtsverschiebung in der Granulopoese, die nur bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten nicht einheitlich ist. Diese Rechtsverschiebung haben bereits BOLL und Mitarbeiter^{3,5,31} und JOMBRES²⁴ gefunden. Das spricht für eine Ausschwemmungshemmung der Granulozyten aus dem Knochenmark, also für eine sple-

nogene Markhemmung bei Patienten mit Milztumor. Die Ausschwemmungshemmung ist von CARTWRIGHT⁹ 1964 mit DF³²P nachgewiesen worden. Nach den Kenntnissen über den Regulationsmechanismus der Granulopoese im Knochenmark wäre eine negative Rückkoppelung auf den Proliferationsspeicher dadurch zu erwarten. Dieser ist hier nur viermal, davon dreimal bei Patienten mit Glucocorticoid-Therapie, beobachtet worden. Der erhöhte weiße Mitoseindex ist der Ausdruck eines verminderten Anteils von ruhenden Zellen im granulopoetischen Proliferationsspeicher (8), wie er eher wieder durch einen vermehrten Zelluntergang in den erweiterten Sinus des Milztumors zu erklären wäre, also bei Hypersplenismus vorkommen müßte.

In dem hier bearbeiteten Untersuchungsgut findet sich also in den meisten Fällen im Gegensatz zu BOLL⁵ und BAUCKS³ trotz des vergrößerten Reservespeichers an Granulozyten im Knochenmark eine Stimulation des Proliferationsspeichers. Die Leuko-, Erythro- und Thrombozyten waren dabei meistens im peripheren Blut vermindert. Die Frage, ob doch ein vermehrter Granulozytenuntergang die Ursache der vergrößerten Teilungsaktivität der Granuloblasten ist, müßte

durch Untersuchungen mit anderen Methoden beantwortet werden.

Der Zellreichtum im Knochenmark, die angeregte Regeneration der Hämatopoese, besonders die in der roten Reihe, lassen also auch an das Erscheinungsbild des Hypersplenismus (25), d.h. des Mechanismus der übermäßigen Zellzerstörung in der Milz als Ursache der angeregten Hämatopoese im Knochenmark denken.

Die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse der Knochenmarkdifferenzierung läßt sich durch keinen Bezug mit klinischen Daten verbessern, wenn man von einzelnen negativen Korrelationen absieht:

Z.B. ist die Erythropoese nie rechtsverschoben bei normalen Erythro- und Leukozytenwerten, bei übergroßer Milz die Granulopoese nie linksverschoben, bei normalen Erythro- und Leukozytenwerten und bei geringer Milzvergrößerung der wMI nie erniedrigt, bei großer Milz der G/E -Index nie normal und nie erhöht, bei übergroßer Milz der Zellgehalt im Knochenmark nie erniedrigt.

V. Zusammenfassung

Es wurden die Knochenmarkpunktate von sechs mit Glucocorticoiden behandelten und elf unbehandelten Patienten nach von BOLL⁶ angegebenen morphologischen Zellklassen und Mitosen differenziert. Die Patienten wiesen die klinischen Zeichen des Hypersplenismus, nämlich Splenomegalie, Zytopenie im peripheren Blutbild und mittlerer bis reicher Zellgehalt im Knochenmark, auf. Die Knochenmarkdifferenzierung war uneinheitlich.

Die Werte der Erythro- und Granulopoese, die weißen und roten Mitoseindices, die G/E -Indices und die Zelldichte im Knochenmark wurden in Korrelation zu folgenden klinischen Parametern gesetzt: Erythro-, Leuko- und Thrombozytenzahl im peripheren Blutbild, Leber- und Milzgröße. Die Mitosephasenverteilung wurde in karyologischen Kurven dokumentiert.

Als Ergebnis zeigte sich, daß bei Patienten mit Milzvergrößerung bei partiellem oder totalem aplastischen Syndrom im Blut die Granulopoese vor-

rangig beeinflußt wird, und zwar in Form einer Rechtsverschiebung. Dies ließ auf eine Ausschwemmungshemmung der Zellen aus dem Knochenmark schließen.

Gleichzeitig wurde aber in der Granulopoese wie in der Erythropoese eine angeregte Regeneration der Zellen festgestellt, was für den Mechanismus der übermäßigen Zellzerstörung in der vergrößerten Milz sprach.

Die Unterscheidung zwischen den mit Glucocorticoiden behandelten und den unbehandelten Patienten ergab außer einer geringeren Anzahl von Mitosen bei den Glucocorticoid-behandelten Patienten keine aussagekräftigen Ergebnisse.

8. BOLL, I. und G. MERSCH
Morphologische Untersuchungen zur Proliferationskinetik der normalen und pathologischen Granulopoese in vitro.
Blut XIX, 257 1969
9. CARTWRIGHT, G. E. ATHENS, J. W. & WINTROBE, M. M.
The kinetics of granulopoiesis in normal man.
Blood 24, 780 1964
10. CHAUFFARD, A.
Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte.
Sem. méd. (Paris)
27, 25 1907
11. DAMESHEK, W. und S. ESTREN
Hypersplenism.
Med. Clin. N. Amer.
34, 1271 1950
12. DESHAYES, P. und G. HOUDENT
Le syndrom de Felty.
Sem. Hôp. Paris
49, n° 17, 1217-1226 1973
13. DUESBERG, R.
Die sogenannte Hypersplenie.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med.
69, 816 1963
14. DUESBERG, R. und J. FISCHER
Die szintigrafische Darstellung der Milz als Ausdruck ihrer Lage und ihres Funktionszustandes.
Med. Klin.
59, 429 1964
15. EPPINGER, H.
Zur Pathologie der Milzfunktion.
Berl. klin. Wschr.
50, 1509, 1572, 2409 1913
16. FISCHER, J.
Hypersplenismus.
Was er ist, was er nicht ist.
Der Internist
12, 176 1971
17. FISCHER, J.
Die Milzszintigraphie als Methode zur funktionellen Milzanalyse.
In: K. Lennert u. D. Harms
Die Milz 11
Springer-Verlag 1970
Berlin-Heidelberg-New York

18. FRANK,E. Aleukia splenica.
Die splenogene Leukomyelo-
toxikose
Aleukia haemorrhagica III
Berl.klin.Wschr.
53, 555 1916
19. FRESSEN,O. Im Handbuch ges.Hämatologie
I, 1
München-Berlin-Wien
Urban & Schwarzenberg 1957
20. GEHRMANN,G. et al. Thrombopenisches Hypersple-
niesyndrom bei splenomegaler
Lebercirrhose.
DMW
95, 1429 1970
21. GEHRMANN,G. et al. Lienale Speicherung und
Destruktion von Thrombozyten
bei Hypersplenismus.
Klin.Wschr.
50, 379 1972
22. HEIMPEL,H. Die Milz bei hämolytischen
Anämien.
In: K.Lennert und D.Harms
Die Milz
Springer-Verlag 1970
Berlin-Heidelberg-New York
23. HITTMAYER,A. Hyper- und Dyssplenismus.
In: K.Lennert u. D.Harms
Die Milz
Springer-Verlag 1970
Berlin-Heidelberg-New York
24. JOMBRES,P. Zur Frage der Hemmwirkung der
Milz auf das Knochenmark.
Z.ges.exp.Med.
106, 457 1939
25. LENNERT,K. und Die Milz.
D.HARMS Springer-Verlag 1970
Berlin-Heidelberg-New York
26. LENNERT,K. und Die Bedeutung der Milz für
H.J. STUTTE die Pathogenese hämolytischer
Erkrankungen.
In:Deutsch,E.,E.Gerlach,
K.Moser
Stoffwechsel und Membranper-
meabilität von Erythrozyten
und Thrombozyten.
Stuttgart G.Thieme
150-157 1969

27. PÖTTGEN, W. Die moderne Theorie des Hypersplenismus auf der Grundlage zellkinetischer Befunde.
DMW
97, 1100-1102 1972
28. RUHENSTROTH-BAUER, G. Die Steuerung der Erythrozytenkonzentration im Blut.
Kgr.europ.Ges.Hämat.
Springer-Verlag 1956
Berlin-Göttingen-Heidelberg

Versuche zum Nachweis eines spezifischen erythropoetischen Hormons.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.path.Pharmak.
214, 464 1952

Versuche zum Nachweis eines spezifischen erythropoetischen Hormons.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.path-Pharmak.
211, 32 1950
29. SACCHETTI, C. und P. BOCCACCIO Riconoscimento del sequestro di granulociti nella milza.
Minerva nucl.
9, 207 1965
30. SCHULZ, K. et al. Untersuchungen Thrombocytenkinetik bei Pat. mit hämatolog. Erkrankungen.
Zeitschr.inn.Med.
24, 614 1969
31. SCHULZ, R.M. Die Wirkung von Seren bei Splenomegaliepatienten auf die Proliferation von menschlichem Knochenmark in vitro.
Diss. in Vorbereitung
32. VINCENT, P.C. J.A. LEWIS and Ann McQUEEN The Mechanism of Neutropenia in Felty's Syndrom
Brit.J.Haemat.
27, 463 1974
33. WEINREICH, J. Neuere Untersuchungsergebnisse zur Frage "des Hypersplenismus".
Med.Klin.
3, 81 1963

34. WEISSENFELS, I.
und I. BOLL

Einwirkung von Corticostero-
iden (Prednisolonacetat und
Triamcinolon) auf menschli-
ches Knochenmark in vitro.
Klin. Wschr.

51, 907

1973

Ich danke Frau Prof. Dr.med. I. Boll für die
Überlassung des Themas und die gewährte Hilfe.

LEBENS LAUF

Am 24. Juni 1950 wurde ich in Berlin geboren.

Die Grundschule und das Gymnasium besuchte ich in Berlin, wo ich am 7. Februar 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im April 1969 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung habe ich am 18. März 1970, die ärztliche Vorprüfung am 31. August 1971 abgelegt.

Am 19. Februar 1975 habe ich das Staatsexamen an der Freien Universität Berlin bestanden.

